

2000 -04- 12 O

Søknad om patent

Søknadsskriv

/a - c

00-04-12*20001905

KOPI

Utfylles av styret

Behandlende medlem KC
Int. Cl⁶ C 07 C

Alm. tilgj. 1 6 . 1 0 . 0 0

Søkers/fullmektigens referanse
(angis hvis ønsket):

ASK/bbc 29368

Oppfinnelsens
benevnelse:

"Forbindelser og deres anvendelse i farmasøytiske eller
kosmetiske preparater"

Hvis søknaden er
en internasjonal søknad
som videreføres etter
patentlovens § 31:

Den internasjonale søknads nummer

Den internasjonale søknads inngivelsesdag

Søker:

Navn, bopel og adresse.
(Hvis patent søkes av flere:
opplysning om hvem som skal
være bemyndighet til å motta
meddelelser fra Styret på vegne
av søkerne).

L'OREAL
14, rue Royale
75008 Paris, FR

(Fortsett om nødvendig på neste side)

Oppfinner:

Navn og (privat-) adresse

(Fortsett om nødvendig på neste side)

Se oppfinnerliste

Fullmektig:

Hvis søknad tidligere
er inngitt i eller
utenfor riket:

(Fortsett om nødvendig på neste side)

J.K. THORSENS PATENTBUREAU A/S, Oslo

Prioritet kreves fra dato 15.04.99 stedFR nr. 9.904745

Prioritet kreves fra dato sted nr.

Prioritet kreves fra dato sted nr.

Hvis avdelt søknad:

Den opprinnelige søknads nr.: og deres inngivelsesdag

Hvis utskilt søknad:

Den opprinnelige søknads nr.: begjært inngivelsesdag

Deponert kultur av
mikroorganisme:

☐ Søknaden omfatter kultur av mikroorganisme

Utlevering av prøve av
kulturen:

☐ Prøve av den deponerte kultur av mikroorganisme skal bare utleveres til en særlig sakkyndig,

jfr. patentlovens § 22 åttende ledd og patentforskriftenes § 38 første ledd

Fig. nr.

2000 1905

Angivelse av tegnings-
figur som ønskes
publisert sammen med
sammendraget

Patentsøknad nr. 2000 1905
LEH/cr
20.09.00

3c
PATENTSTYRET

00-09-20*20001905

Søker: L'Oreal

Tittel: (Poly)tiaalkynforbindelser og deres derivater,
preparater omfattende disse og deres anvendelse.

Oppfinnelsen vedrører (poly)tiaalkynforbindelser som nye og nyttige industrielle produkter. Oppfinnelsen vedrører også anvendelse av disse nye forbindelser i farmasøytiske preparater som er ment for bruk i human eller veterinær medisin, eller alternativt i kosmetiske preparater.

Disse forbindelsene med generell formel (I) i samsvar med oppfinnelsen utviser aktivitet med hensyn til transaktiveringingen av reseptorer av PPAR-type og mer spesielt av reseptorer av PPAR- α undertype, og finner anvendelse spesielt ved behandling av inflammatoriske lidelser slik som revmatoid artritt, lupus og psoriasis spesielt.

Det er også mulig å anvende forbindelsene i samsvar med oppfinnelsen i kosmetiske preparater for kropps- og hårpleie for spesielt å regulere metabolismen til kutanlipider, å gjenopprette hudbarrierefunksjonen eller å fremme differensiering og inhibere epidermal proliferasjon.

Det er kjent at et antall substanser spiller en viktig rolle i den inflammatoriske prosess i huden slik som akne, dermatoser, slik som for eksempel psoriasis, eksem og lignende. Disse substansene, idet prostaglandiner, hydroksyeikosatetraensyrer, tromboksaner og leukotriener er blant disse, har alle en felles opprinnelse som er arakidonsyre (se spesielt "VOORHEES Leukotrienes and other Lipxygenase Products in the Pathogenesis and Therapy of Psoriasis and Other Dermatoses" Arch. Dermatol., Vol. 119, juli 1983, 541-547).

Dannelsen av disse substansene resulterer hovedsakelig fra omdanning, etter frigivelse av arakidonsyren som er bundet ved en esterbinding til lipidene som er til stede i epidermen (for eksempel fosfolipider).

For behandling av hudsykdommer er det tidligere blitt anbefalt enten cyklooksygenaseinhibitorer som hindrer dannelsen av prostaglandiner slik som indometacin, vitamin E og lignende, eller substanser som er i stand til å inhibere lipoksygenaser slik som eikosatetraynsyre.

For behandling av psoriasis er det også blitt foreslått 5,8,11,14-eikosatetraynsyre så vel som 5,8,11-eikosatriynsyre og deres lavere alkylestere, spesielt i patent US-A-4.190.669, eller alternativt erstatning av metylengruppen ved 3-stillingen i strukturen til 5,8,11-eikosatriynsyren eller 5,8,11,14-eikosatetraynsyre med et heteroatom slik som svovel eller med en sulfoksyd- eller sulfongruppe, spesielt i patent EP 342 115.

umettede fettsyrer med dobbelt i 3-pos.

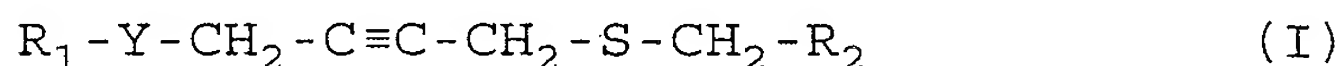
- 10 Søkeren har overraskende funnet at ved å forkorte lengden av kjeden til umettede fettsyrer av tiaekosa(poly)yn-type, ble det oppnådd produkter som er aktivatorer av PPAR-type reseptorer og mer spesielt aktivatorer som er selektive for en undertype av PPAR- α reseptorer.

15 Disse syrene har i tillegg den fordel at de har en kostpris som er meget mer fordelaktig enn deres homologer med lengre kjede.

- 20 Søkeren har overraskende også funnet at ved å erstatte metylengruppen ved 8-stillingen i den umettede 3-tiafett-syrekjede med et heteroatom slik som svovel eller med en sulfoksyd- eller sulfongruppe, ble det også oppnådd aktivatorer av PPAR-type reseptorer og mere spesielt aktivatorer
25 som er selektive for en undertype av PPAR- α reseptorer.

Oppfinnelsen vedrører derfor disse nye syrer så vel som deres derivater slik som estere og amider.

- 30 Forbindelsene i samsvar med oppfinnelsen kan representeres ved den følgende generelle formel (I):



35 hvor:

- Y representerer:

(a) et -S(O)t radikal,

idet t er et helt tall lik 0, 1 eller 2,

(b) et -CH₂ radikal,

(c) et $-C\equiv C$ radikal,

(d) et $-C=C$ radikal,

- R_1 representerer et rettkjedet eller forgrenet alkylradikal som har fra 1 til 18 karbonatomer som er eventuelt substi-
 5 tuert med ett eller flere halogenatomer, et rettkjedet eller forgrenet alkenylradikal som har fra 1 til 18 karbonatomer eller et rettkjedet eller forgrenet alkynylradikal som har fra 1 til 18 karbonatomer, idet dette radikalet i tillegg kan omfatte ett eller flere oksygenatomer og/eller nitrogenatomer
 10 og/eller svovelatomer, idet det forstås at:

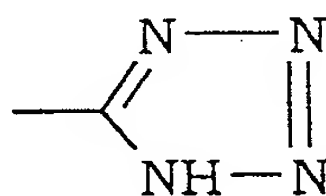
- når Y representerer (b) da omfatter R_1 et antall atomer på mellom 1 og 12 og foretrukket mellom 4 og 12 og mer foretrukket mellom 6 og 12,

- når Y representerer (c) da omfatter R_1 et antall atomer på
 15 mellom 1 og 10 og foretrukket mellom 4 og 10 og mer foretrukket mellom 6 og 10,

- når Y representerer er forskjellig fra (b) og R_1 er et umettet radikal eller omfatter et heteroatom, da kan ikke umettetheten og/eller heteroatomet til R_1 være ved α -still-
 20 ingen med hensyn til Y,

- R_2 representerer:

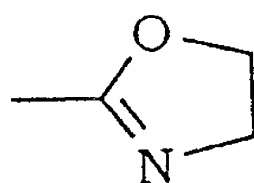
(a) et tetrazolyradikal med formel



25

(b) et nitrilradikal,

(c) et oksazolinyradikal med formel



30

(d) et $-CH_2OR_3$ radikal,

(e) et $-CO-R_4$ radikal,

idet R_3 og R_4 har betydningene gitt nedenfor,

- R_3 representerer et hydrogenatom, et lavere alkylradikal,
 35 et monohydroksyalkylradikal som har fra 1 til 6 karbonatomer eller et polyhydroksyalkylradikal som har fra 2 til 6 karbonatomer, et cykloalifatisk radikal som har fra 3 til 6 karbonatomer, idet R_3 i tillegg kan representere et tetrahydropyran-
 nyradikal,

- R_4 representerer:
 - (a) et hydrogenatom,
 - (b) et lavere alkylradikal,
 - (c) et $-NR'(R'')$ radikal,
 - 5 idet R' og R'' har betydningene gitt nedenfor,
 - (d) et $-OR_5$ radikal,
 - idet R_5 har betydningen gitt nedenfor,
- R_5 representerer:
 - (a) et hydrogenatom,
 - 10 (b) et rettkjedet er forgrenet alkylradikal som har fra 1 til 18 karbonatomer,
 - (c) et monohydroksyalkylradikal som har fra 1 til 6 karbonatomer,
 - (d) et polyhydroksyalkylradikal som har fra 2 til 6
 - 15 karbonatomer og som omfatter fra 2 til 5 hydroksylgrupper,
 - (e) et arylradikal,
 - (f) et aralkylradikal som er eventuelt substituert med:
 - ett eller flere rettkjededede eller forgrenede
 - 20 alkylradikaler som har fra 1 til 18 karbonatomer,
 - ett eller flere $-CO-R'''$ radikaler,
 - ett eller flere $-O-R'''$ radikaler,
 - idet R''' har betydningen gitt nedenfor,
- R' og R'' som er like eller forskjellige representerer et
 - 25 hydrogenatom, et lavere alkylradikal, et alkenylradikal som har fra 3 til 4 karbonatomer, et cykloalifatisk radikal som har fra 3 til 6 karbonatomer, et aryl- eller aralkylradikal som eventuelt er substituert, en aminosyre- eller amino-sukkerrest, eller alternativt kan de sammen danne en hetero-
 - 30 syklus,
- R''' representerer et hydrogenatom, eller en rettkjedet eller forgrenet alkylkjede som har fra 1 til 18 karbonatomer.

Oppfinnelsen vedrører også salter av forbindelsene med formel
 35 (I) hvor R_2 representerer en karboksylsyrefunksjon og de geometriske og optiske isomerer av forbindelsene med formel (I).

Når forbindelsene i samsvar med oppfinnelsen er tilveiebragt i form av addisjonssalter med en base, er de salter av et

alkalimetall eller jordalkalimetall, eller alternativt salter av sink, magnesium eller strontium, av et organisk amin eller de kvaternære ammoniumsalter, når de inneholder minst en fri syrefunksjon.

5

Når forbindelsene i henhold til oppfinnelsen er tilveiebragt i form av addisjonssalter med en syre, er de farmasøytisk eller kosmetisk akseptable salter som er oppnådd ved addisjon av en uorganisk eller organisk syre, spesielt saltsyre, hydrobromsyre, svovelsyre, eddiksyre, sitronsyre, fumarsyre, hemiravsyre, maleinsyre og mandelsyre.

I samsvar med den foreliggende oppfinnelse forstås lavere alkyllradikal å bety et rettkjedet eller forgrenet radikal som har fra 1 til 6 karbonatomer og foretrukket metyl-, etyl-, isopropyl-, n-butyl-, tert-butyl-, pentyl- eller heksylradikaler.

Alkyllradikal forstås å bety et rettkjedet eller forgrenet radikal som har fra 1 til 18 karbonatomer som eventuelt er substituert med ett eller flere halogenatomer. Blant halogenatomene er et fluoratom, kloratom eller bromatom foretrukket.

Alkyllradikalene er foretrukket valgt fra metyl-, etyl-, propyl-, isopropyl-, butyl-, tert-butyl-, pentyl-, heksyl- eller 2-etylheksyl-, oktyl-, nonyl-, decyl-, dodecyl-, dodekanyl-, tetradekanyl- eller 3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-tridekafluoroktyllradikaler.

30

Alkenyllradikal forstås å bety et rettkjedet eller forgrenet radikal som har fra 1 til 18 karbonatomer omfattende en eller flere dobbeltbindinger og foretrukket allyl-, butenyl-, heksenyl-, oktenyl-, decenyl-, dodecenyl- eller tetradecenylradikaler.

35

Alkynyllradikal forstås å bety et rettkjedet eller forgrenet radikal som har fra 1 til 18 karbonatomer omfattende en eller flere trippelbindinger og foretrukket propynyl-, butyn-2-yl-,

pentyn-2-yl-, heksyn-2-yl-, oktyn-2-yn-, decyn-2-yl- eller 2-dodecyn-2-ylradikaler.

Monohydroksyalkylradikal forstås å bety et radikal som har
5 fra 1 til 6 karbonatomer, spesielt et 2-hydroksyetyl-, 2-hydroksypropyl- eller 3-hydroksypropylradikal.

Polyhydroksyalkylradikal forstås å bety et radikal som inneholder fra 2 til 6 karbonatomer og fra 1 til 5 hydroksyl-
10 grupper, slik som 2,3-dihydroksypropyl-, 2,3,4-trihydroksybutyl- eller 2,3,4,5-tetrahydroksypentylradikaler eller en pentaerytritolrest.

Cykloalifatisk radikal som har fra 3 til 6 karbonatomer
15 forstås å bety foretrukket et syklopropylradikal, et syklopentylradikal eller et sykloheksylradikal.

Arylradikal forstås å bety et fenylradikal, eventuelt substituert med minst ett halogen, lavere alkyl, hydroksyl,
20 alkoksy, nitrofunksjon, polyeterradikal eller aminofunksjon som eventuelt er beskyttet med en acetylgruppe eller som eventuelt er substituert med minst ett lavere alkyl.

Aralkylradikal forstås å bety et benzyl- eller fenetylradikal
25 som eventuelt er substituert med minst ett halogen, lavere alkyl, hydroksyl, alkoksy, nitrofunksjon, polyeterradikal eller aminofunksjon som eventuelt er beskyttet med en acetylgruppe eller som eventuelt er substituert med minst ett lavere alkyl.

30

Aminosyrerest forstås å bety en rest som er avledet fra en av de 20 aminosyrene av L- eller D-konfigurasjon som utgjør pattedyrproteiner, og er foretrukket en rest som er avledet fra lysin, glycin eller asparaginsyre.

35

Aminosukkerrest forstås å bety foretrukket slike som er avledet fra glukosamin, galaktosamin, mannosamin eller meglumin.

Heterosyklus forstås å bety foretrukket et piperidino-, morfolino-, pyrrolidino- eller piperazinoradikal som eventuelt er substituert ved 4-stillingen med et C₁-C₆ alkyl- eller mono- eller polyhydroksyalkylradikal som definert
5 ovenfor.

Blant forbindelsene med formel (I) som faller innenfor rammen av den foreliggende oppfinnelse, kan det spesielt nevnes:

- metyl-3,8-ditia-11,11,12,12,13,13,14,14,15,15,16,16,16-tri-
10 dekafluor-5-heksadecynoat,
- 3,8-ditia-11,11,12,12,13,13,14,14,15,15,16,16,16-tri-
dekafluor-5-heksadecynsyre,
- metyl-3,8-ditia-5-dokosynoat,
- 3,8-ditia-5-dokosynsyre,
- 15 - metyl-3,8-ditia-5-heksadecynoat,
- 3,8-ditia-5-heksadecynsyre,
- 3-tia-5-heksadecynsyre,
- metyl-3,8-ditia-5-heptadecynoat,
- 3,8-ditia-5-heptadecynsyre,
- 20 - 3-tia-5,8-heptadekadiynsyre,
- 3-tia-5,8-oktadekadiynsyre,
- 3-tia-5,8-pentadekadiynsyre,
- 3-tia-5,8,11-oktadekatriynsyre,
- 3-tia-5-oktadekaynsyre,
- 25 - 3-tia-5,8,11-heptadekatriynsyre,
- 3-tia-5-heptadekaynsyre,
- 3-tia-5,8,11-heksadekatriynsyre,
- 3-tia-5,8-heksadekadiynsyre,
- 3-tia-5,8,11-pentadekatriynsyre,
- 30 - 3-tia-5-pentadekaynsyre,
- 3-tia-5-tetradekaynsyre,
- 3-tia-5,8,11-heptadekatriynsyre.

I samsvar med den foreliggende oppfinnelse er de forbindelser
35 med formel (I) som er mer spesielt foretrukket slike hvor minst en, og foretrukket alle, av de følgende betingelser er oppfylt:

- R₂ er et -CO-R₄ radikal,
- R₄ er et hydroksylradikal,

- Y er valgt fra
 - radikalet (c) og R₁ er et alkylradikal som har fra 4 til 10 karbonatomer,
 - eller radikalet (a) hvor t er lik 0 og R₁ er et alkylradikal som har fra 4 til 12 karbonatomer,
 - eller radikalet (b) og R₁ er et fluoreret radikal som har fra 4 til 12 karbonatomer.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører også metoder for fremstilling av forbindelsene med formel (I), spesielt i samsvar med reaksjonsskjemaene som er gitt i figurene 1, 2, 3, 4, 5, 6 og 7.

Når Y tilsvarende en metylen eller en trippelbinding, kan forbindelsene med formel (I) i samsvar med oppfinnelsen således fremstilles ved anvendelse av en av de to metodene som fremvises i figurene 1 og 2.

Den første metoden (fig. 1) består i å fremstille anionet av et alkyn med formel (1) med en sterk base slik som et alkylhalomagnesium og deretter å reagere dette med et overskudd av 1,4-dihalobutyn til å danne 1-halo-2,5-diyn-derivatet (2). Noen alkynes er kommersielt tilgjengelige slik som for eksempel 1-heptyn eller 1-decyn. De andre alkynes med formel R₁-C≡C-H fremstilles ved å reagere natriumacetylid med det tilsvarende halogenid R₁-X.

2,5,8-triyn-derivatene (4) oppnås ved å reagere derivatet (2) med dianionet av propargylalkohol. Den således triynalkohol (3) omdannes til det tilsvarende halogenid til å gi 1-halo-2,5,8-triyn-derivatet som har strukturen (4).

Alkynhalogenidene (2) eller (4) fører ved behandling med dianionet av tioglykolsyre eller med tiolatet av en merkaptan til forbindelsene i henhold til oppfinnelsen med formel (I) hvor Y tilsvarende en trippelbinding, idet R₁ er enten et mettet alkylradikal eller et alkylradikal som omfatter en umettethet og særlig en trippelbinding lokalisert ved

β -stillingen med hensyn til Y, eller alternativt et perfluorert alkylradikal.

Dianionet av tioglykolsyre dannes ved å behandle sistnevnte
 5 med 2 ekvivalenter av en base. Tiolatet av et markaptan fremstilles med 1 ekvivalent av en base. Denne basen er en uorganisk eller organisk base, idet de foretrukne baser er natriumhydroksyd, kaliumhydroksyd eller natriummetoksyd.

10 Etter at dianionet av tioglykolsyre er reagert med alkynhalogenidet, renses 3-tiaalkylsyren med formel (I) ved krystallisering fra et passende løsningsmiddel når den er et faststoff ved romtemperatur, eller ved kromatografi på silikagel for en forbindelse som er flytende ved denne temperaturen. Etter at
 15 anionet av et alkylmerkaptan er reagert med alkynhalogenidet, blir den oppnådde esteren av 3-tiaalkynsyren generelt rensset ved hjelp av kromatografi på en silikakolonne.

Den andre metoden (fig. 2) består i å direkte fremstille
 20 alkyn-mellomprodukter hvor trippelbindingen er 2-stillingen med hensyn til funksjonen som er til stede ved enden av kjeden.

"Propyn-leddet" podes via propargylalkohol på et alkylhalogenid med formel 5 når alkoholen 6 ikke er kommersielt tilgjengelig. Alkynylalkoholen 6 omdannes til det tilsvarende halogenid 7 når 7 ikke er kommersielt tilgjengelig. Forlengelsen av kjeden oppnås ved å pode dianionet av propargylalkohol. Den oppnådde alkohol omdannes deretter til det tilsvarende halogenid 2 som også kan oppnås i samsvar med fig.
 30 1. Dette halogenidet 2 fører når det behandles med dianionet av propargylalkohol til alkoholen 3 som igjen omdannes til et halogenid 4.

35 Fremstillingen av 1-halo-2,5-tetradekadiyn er beskrevet for eksempel i fransk patent 2.584.400.

Dianionet av propargylalkohol fremstilles ved å behandle denne alkoholen med 2 ekvivalenter av en base. Basene som

- benyttet er sterke baser slik som organolitiumforbindelser slik som for eksempel n-butyllitium eller organomagnesiumforbindelser slik som etyl- eller propylhalomagnesium i et vannfritt løsningsmiddel, foretrukket en eter slik som tetrahydrofuran eller dietyleter. Etter reaksjon av dette dianionet og surgjøring av reaksjonsmediet, renses alkynylalkoholen ved destillasjon eller rekrySTALLISASJON. Denne alkoholen behandles i et klorert løsningsmiddel slik som diklormetan eller 1,2-dikloretan, eller en eter, med et fosfortrihalogenid eller et karbontetrahalogenid, trifenylfosfin-blanding. Det således oppnådde alkynhalogenid renses, avhengig av dets fremstillingsmåte, ved destillasjon (når dets stabilitet tillater dette) eller ved kromatografi.
- 15 Når Y tilsvarende et svovelatom kan forbindelsene med formel (I) i samsvar med oppfinnelsen således fremstilles ved anvendelse av en av de to metodene som er fremvist i figurene 3 og 4.
- 20 Den første metoden (fig. 3) består i å fremstille forbindelsene i henhold til den foreliggende oppfinnelse fra esteren 8 oppnådd ved reaksjon av anionet av alkyltioglykolat slik som metyltioglykolat, som reageres med 1,4-diklorbutyn anvendt i overskudd for å fremme monosubstitusjonsreaksjonen.
- 25 Den således oppnådde haloester 8 reageres deretter med anionene av merkaptanene som har strukturen R_1-SH . Disse reaksjonene utføres i de alminnelige dipolare løsningsmidler slik som alkoholer slik som metanol eller etere slik som tetrahydrofuran.
- 30 Det forstås at tiolatet R_1S^- kan reagere på et overskudd av 1,4-diklor-2-butyn til å danne alkynet $R_1-S-CH_2-C\equiv C-CH_2-Cl$ som igjen kan reagere med dianionet av tioglykolsyre eller tiolatet av et merkaptan til å danne derivatene som har
- 35 strukturen (I) (fig. 4).

Karboksylsyrene som har strukturen (I) kan omdannes til de tilsvarende estere i samsvar med alminnelige metoder for omdanning av en karboksylsyre til en ester, det vil si ved

reaksjon av en alkohol i et surt medium eller ved reaksjon for å fortrenge halogenet fra et alkylhalogenid med natrium- eller kaliumkarboksylatfunksjonen til syren (I) eller alternativt ved å reagere en aktivert form av syrene med
 5 formel (I) med en alkohol $R_5\text{-OH}$. Aktivert form forstås å bety mellomproduktet som dannes ved addisjon, til en syre-oppløsning, av karbonyldiimidazol (CDI), dicykloheksylkarbodiimid (DCC) eller ethvert annet reagens som er ment å danne en aktivert form av syre, som er valgt fra slike som er kjent
 10 i litteraturen (fig. 5).

En annen fremstillingsrute er å reagere tiolatet av et alkyl-tioglykolat, behandlet med 1 ekvivalent av en base, med et halogenid med formel 2, 4 eller 7.

15

De amider som faller innenfor definisjonen av den generelle formel (I), hvor R_2 betegner COR_4 gruppen og R_4 betegner aminoradikalet $\text{-NR}'(\text{R}'')$ i samsvar med oppfinnelsen, oppnås ved å reagere en aktivert form av syrene med formel (I) med
 20 et amin i et organisk løsningsmiddel. Denne aktiverte formen av syren kan være enten et syreklorid, eller et anhydrid eller alternativt mellomproduktet dannet ved addisjon, til en sur oppløsning, av karbonyldiimidazol (CDI), dicykloheksylkarbodiimid (DCC) eller enhver annen reagens som var ment å
 25 danne en aktivert form av en syre, som er valgt fra slike som er kjent i litteraturen. Den sistnevnte reaksjonen utføres foretrukket i et løsningsmiddelmedium slik som dimetylformamid eller alternativt et klorert løsningsmiddel slik som diklormetan eller 1,2-dikloretan. Denne reaksjonen foregår i
 30 samsvar med reaksjonsskjemaet gitt i fig. 6.

Når tioglykolamidene er lett tilgjengelige, kan amidene oppnås direkte uten behandling via denne syren med formel (I) ved å behandle halogenidene 2, 4 eller 7 med tiolatet dannet
 35 på forhånd fra tioglykolamidet 2. Det sistnevnte fremstilles ved virkningen av et amin $\text{H-NR}'(\text{R}'')$ på etyltioglykolat $\text{HS-CH}_2\text{-CO}_2\text{Et}$ (fig. 7).

Denne metoden er faktisk enklere. Halogenidene 2, 4 eller 7, på den ene siden, og kalium- eller natriumsaltet av tioglykolamidet 9, på den annen side, fremstilles i metanol eller etanol. Halogenidene 2, 4 eller 7 renses ikke og deres
 5 reaksjonsblanding tilsettes direkte til en oppløsning av tioglykolamidet saltdannet med 1 ekvivalent av en base.

Forbindelsene i henhold til oppfinnelsen utviser egenskaper med aktivering av PPAR-type reseptorer. Mer spesielt utviser
 10 forbindelsene i henhold til oppfinnelsen egenskaper med selektiv aktivering av reseptorer av PPAR- α undertype.

Aktivator av PPAR- α -type reseptorer forstås i samsvar med oppfinnelsen å bety enhver forbindelse som i en transaktiveringstest, som beskrevet i Kliwer et al., Nature 358, 771-
 15 774, 1992, utviser en AC50 i forhold til PPAR- α på mindre enn eller lik 10 μM . Aktivatoren av PPAR- α -type reseptorene utviser en AC50 i forhold til PPAR- α på mindre eller lik 3,5 μM og fordelaktig mindre enn eller lik 3 μM .

20

Foretrukket er aktivatoren av PPAR- α -type reseptorene selektiv, det vil si at den utviser et forhold R1 mellom AC50 i forhold til PPAR- α og AC50 i forhold til de andre undertypene av PPAR (PPAR- δ eller PPAR- γ) på mindre enn eller lik 10^{-1} .
 25 Foretrukket er R1 mindre enn eller lik 0,05, og mer fordelaktig mindre enn eller lik 0,02.

En AC50 er den konsentrasjon av "aktivatorforbindelse" som er nødvendig for å utvise 50% av aktiviteten til et referansemolekyl. Denne aktiviteten bestemmes med hjelp av et
 30 rapporteringsenzym (luciferase) for aktiveringen som skyldes forbindelsen via en av PPAR reseptorene, og mer spesielt av PPAR- α -type.

35 Aktiviteten til PPAR-type reseptorene og mer spesielt PPAR- α undertypene har vært gjenstand for mange undersøkelser. Alle referansene antyder at PPAR-type reseptorene har en rolle i reguleringen av metabolismen og homeostasen til lipider. Som en rettledning kan det nevnes publikasjonen med tittelen

"Differential Expression of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Subtypes During the Differentiation of Human Keratinocytes", Michel Rivier et al., J. Invest. Dermatol 111, 1998, s. 1116-1121, hvor et stort antall bibliografiske referanser vedrørende PPAR-type reseptorene er opplistet.

PPAR- α reseptorene er involvert i kontrollen av inflammasjon.

Anvendelsen av aktivatorene av PPAR- α -type reseptorene for å gjenopprette barrierefunksjonen, fremme differensiering og inhibere epidermal proliferasjon er blitt beskrevet i internasjonal patentsøknad WO 98/32444.

Videre er anvendelsen av aktivatorene av PPAR- α - og/eller PPAR- γ -type reseptorene til å behandle hudsykdommer knyttet til en abnormalitet i differensieringen av epidermcellene blitt beskrevet i publikasjonen til Michel Rivier et al., J. Invest. Dermatol 111, 1998, s. 1116-1121. Hudsykdommene knyttet til en abnormitet i differensieringen av epidermcellene er spesielt psoriasis, eksem, lichen planus, hudskader forbundet med lupus, dermatitter slik som atopiske, seborroiske eller solare dermatitter, keratoser slik som seborroisk, senil, aktinisk, fotoindusert eller follikulær keratose, akne vulgaris, keloider, nevi, vorter, ichtyoser og hudkreft.

Forbindelsene med formel (I) i henhold til oppfinnelsen finner anvendelse på det kosmetiske område, spesielt i kropps- og hårpleie og mer spesielt for regulering av metabolismen til kutanlipider, for behandling av hudtyper som er utsatt for akner, for bekjempelse av den fettaktige fremtreden til hud eller hår, eller i behandling av fysiologisk tørre hudtyper.

Anvendelsen av minst en forbindelse med formel (I) gjør det også mulig å gjenopprette hudbarrierefunksjonen og/eller fremme differensiering og inhibere epidermal proliferasjon. Sammenlignet med tidligere kjente produkter har disse forbindelsene med formel (I) den fordel at de dessuten utviser

andre fordelaktige egenskaper, spesielt antiinflammatoriske eller lindrende egenskaper, noe som gjør dem til forbindelser som er mindre irriterende og som derfor tolereres bedre.

- 5 Den foreliggende oppfinnelse vedrører derfor et kosmetisk preparat som i en kosmetisk akseptabel bærer inneholder minst en forbindelse med formel (I), en av dens optiske eller geometriske isomerer eller ett av dens salter, idet dette preparatet er tilveiebragt spesielt i form av en krem, en
10 melk, en lotion, en gel, lipid- eller polymer-mikrokuler eller -nanokuler eller -vesikler, en såpe eller en sjampo.

Konsentrasjonen av forbindelsen med formel (I) i de kosmetiske preparater er mellom 0,0001 og 3 vekt%, foretrukket
15 mellom 0,001 og 1 vekt%, i forhold til den totale vekt av preparatet.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører også, som et medikament, forbindelsene med formel (I) som beskrevet ovenfor.

20

Forbindelsene i samsvar med oppfinnelsen er spesielt velegnet på de følgende behandlingsområder:

- 1) dermatologiske lidelser knyttet til en abnormitet i differensieringen av epidermceller og spesielt psoriasis,
25 eksem, lichen planus, hudskader forbundet med lupus, dermatitter slik som atopiske, seborroiske eller solare dermatitter, keratoser slik som seborroisk, senil, aktinisk, fotoindusert eller follikulær keratose, akne vulgaris, keloider, nevi, vorter, ichtyoser og hudkreft.
30 2) inflammatoriske lidelser som ikke utviser noen keratiniseringsforstyrrelser, slik som artritt.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører også farmasøytiske preparater som inneholder minst en forbindelse med formel (I)
35 som definert ovenfor, en av dens optiske eller geometriske isomerer eller ett av dens salter.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører også et farmasøytisk preparat som er ment spesielt for behandling av de ovennevnte

lidelser, som er kjennetegnet ved at det i en farmasøytisk akseptabel bærer omfatter minst en forbindelse med formel (I), en av dens optiske eller geometriske isomerer, eller ett av dens salter.

5

Andre egenskaper, aspekter, formål og fordeler ved oppfinnelsen vil gå enda klarere frem ved å lese den etterfølgende beskrivelse, så vel som ulike konkrete eksempler som er ment å illustrere denne, men ikke på noen måte være begrensende.

10

Administrering av preparatet i samsvar med oppfinnelsen kan utføres ved den enterale, parenterale eller topiske rute. Det farmasøytiske preparat er foretrukket emballert i en form som er egnet for tilføring ved den topiske rute.

15

For enteral administrering kan preparatet, mer spesielt det farmasøytiske preparat, være tilveiebragt i form av tabletter, gelatinkapsler, sukkerbelagte tabletter, siruper, suspensjoner, oppløsninger, pulvere, granuler, emulsjoner, lipid- eller polymer-mikrokuler eller -nanokuler eller -vesikler som tillater en kontrollert frigivelse. For parenteral administrering kan preparatet være tilveiebragt i form av oppløsninger eller suspensjoner for infusjon eller injeksjon.

25

Forbindelsene som anvendes i samsvar med oppfinnelsen administreres generelt i en daglig dose på omtrent 0,001 mg/kg til 100 mg/kg kroppsvekt i 1 til 3 doser.

30

For topisk administrering er det farmasøytiske preparat i samsvar med oppfinnelsen mer spesielt ment for behandling av huden og slimhinnene og kan være tilveiebragt i form av salver, kremer, melk, pomader, pulvere, impregnerte puter, oppløsninger, geler, sprayer, lotioner eller suspensjoner.

35

Det kan også være tilveiebragt i form av lipid- eller polymer-mikrokuler eller -nanokuler eller -vesikler eller polymerplastere og hydrogeler som tillater kontrollert frigivelse. Dette preparatet for topisk administrering kan være tilveiebragt enten i vannfri form eller i vandig form.

Forbindelsene anvendes ved den topiske rute i en konsentrasjon som er generelt mellom 0,001 og 10 vekt%, foretrukket mellom 0,01 og 1 vekt%, i forhold til den totale vekt av preparatet.

5

Preparatene beskrevet i det foregående kan naturligvis i tillegg inneholde inerte eller til og med farmakodynamisk aktive additiver eller kombinasjoner av slike additiver, og spesielt: fuktemidler, avpigmenteringsmidler slik som hydrokinon, azelansyre, koffeinsyre eller kojinsyre, bløtgjøringsmidler, fuktighetsbevarende/givende midler slik som glyserol, PEG 400, tiamorfolinon og dets derivater eller alternativt urea, antiseborroiske eller anti-aknemidler slik som S-karboksylmetylcystein, S-benzylcysteamin, deres salter eller deres derivater eller benzoylperoksyd, antisoppmidler slik som ketokonazol eller 4,5-polymetylen-3-isotiazolidoner, antibakterielle midler, karotenoider og spesielt β -karoten, antipsoriasismidler slik som antralin og dets derivater, 5,8,11,14-eikosatetraynsyre og 5,8,11-eikosatriynsyre, deres estere og amider og til sist retinoider.

Disse preparatene kan også inneholde smaksforbedrende midler, konserveringsmidler slik som para-hydroksybenzosyreestere, stabiliseringsmidler, fuktighetsregulerende midler, pH-regulerende midler, midler for modifisering av osmotisk trykk, emulgeringsmidler, UV-A og UV-B filtreringsmidler, antioksidasjonsmidler slik som α -tokoferol, butylert hydroksyanisol eller butylert hydroksytoluen.

Fagkyndige på området vil naturligvis være nøye med å velge den eller de mulige forbindelser som skal tilsettes til disse preparatene slik at de fordelaktige egenskaper som er iboende knyttet til den foreliggende oppfinnelse ikke eller ikke i betydelig grad endres ved den vurderte tilsetning.

35

Flere eksempler på fremstilling av aktive forbindelser med formel (I) i samsvar med oppfinnelsen, så vel som ulike konkrete formuleringer basert på slik forbindelser, vil nå gis som illustrasjon og uten å være begrensende. I den

etterfølgende tekst eller i den forutgående tekst er prosent-angivelser gitt på vektbasis med mindre annet er angitt.

De ulike produkter i henhold til oppfinnelsen er fremstilt
5 fra halogenerte mellomprodukter idet fremstillingen av disse er beskrevet i eksemplene 1, 6, 9, 13, 16, 18 og 20.

Eksempel 1

Fremstilling av metyl-7-klor-3-tia-5-heptynoat

10 4,22 ml av en 30% oppløsning av natriummetoksyd i metanol tilsettes dråpevis (slik at temperaturen ikke overstiger 15°C) til en oppløsning av 2 ml metyltioglykolat i 20 ml metanol ved 10°C, under en inert atmosfære. Blandingen holdes under omrøring i 30 minutter og tilsettes deretter til
15 en oppløsning av 6,1 ml 1,4-diklor-2-butyn i 25 ml metanol, under en inert atmosfære. Blandingen holdes under omrøring i 6 timer ved romtemperatur og deretter helles reaksjonsmediet over 100 ml syrevann (98 ml vann + 2 ml konsentrert H₂SO₄) og ekstraheres deretter 3 ganger med etyleter. De kombinerte
20 organiske faser vaskes 3 ganger med vann og deretter med en mett vandig oppløsning av NaCl før de tørkes (Na₂SO₄), filtreres og konsentreres under vakuum i en rotasjonsfordamper. 1,4-diklor-2-butynet i overskudd i den således oppnådde oljen fjernes ved destillasjon under redusert trykk.
25 Den oppnådde oljeaktige destillasjonsrest kromatograferes på en silikagelkolonne (CH₂Cl₂) hvilket gir 2 gram metyl-7-klor-3-tia-5-heptynoat i form av en blekgul olje (utbytte 65%).

¹H NMR 200 MHz CDCl₃: 3.39 (s, 2H), 3.44 (t, 2H), 3.73
30 (s, 3H), 4.15 (t, 2H).

¹³C NMR 50 MHz CDCl₃: 20.16, 30.45, 32.41, 52.42, 78.25,
81.67, 170.28.

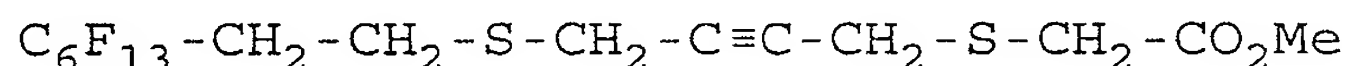
35 Cl-CH2-C#C-CH2-S-CH2-CO2Me

Eksempel 2Fremstilling avmetyl-3,8-ditia-11,11,12,12,13,13,14,14,15,15,16,16,16-tri-dekafluor-5-heksadecynoat

- 5 1,5 ml av en 30% oppløsning av natriummetoksyd i metanol tilsettes dråpevis til en oppløsning av 3,02 g Foralkyl EM6 i 30 ml metanol, under en inert atmosfære. Blandingen holdes under omrøring i 30 minutter og tilsettes deretter til en oppløsning av 1,53 g metyl-7-klor-3-tia-5-heptynoat i 10 ml metanol, under en inert atmosfære. Blandingen holdes under omrøring i 12 timer ved romtemperatur og deretter i 2 timer ved 50°C, og deretter helles reaksjonsmediet over 100 ml syrevann (98 ml vann + 2 ml konsentrert H₂SO₄) og ekstraheres så 3 ganger med etyleter. De kombinerte organiske faser
- 15 vaskes 3 ganger med vann og deretter med en mettet vandig oppløsning av NaCl før tørking (Na₂SO₄), filtrering og konsentrering under vakuum i en rotasjonsfordamper. Den således oppnådde olje kromatograferes på en silikagelkolonne (CH₂Cl₂/heptan 60/40) hvilket gir 2 gram metyl-3,8-ditia-
- 20 11,11,12,12,13,13,14,14,15,15,16,16,16-tridekafluor-5-heksadecynoat i form av en blekgul olje (utbytte 73,5%).

¹H NMR 200 MHz CDCl₃: 2.30-2.56 (m, 2H), 2.95-2.86 (m, 2H), 3.34 (t, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.43 (t, 2H), 3.74 (s, 3H).

¹³C NMR 50 MHz CDCl₃: 19.87, 20.29, 22.24, 31.17, 31.61, 32.05, 32.37, 52.34, 78.61, 170.31 (kun 1 acetylenisk C-atom, fluorbærende C-atomer ikke ut).

**Eksempel 3**35 Fremstilling av3,8-ditia-11,11,12,12,13,13,14,14,15,15,16,16,16-tri-dekafluor-5-heksadecynsyre

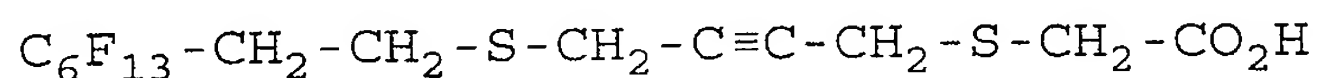
Syren fremstilles ved forsåpning av metyl-3,8-ditia-11,11,12,12,13,13,14,14,15,15,16,16,16-tridekafluor-5-

heksadecynoatesteren og renses ved hurtigkromatografi på en kort silikagelkolonne ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$). Syren isoleres således i form av en beige voks med et utbytte på 87%.

5 ^1H NMR 200 MHz CDCl_3 : 2.20-2.60 (m, 2H), 2.85-2.93 (m, 2H), 3.34 (t, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.46 (t, 2H).

Elementæranalyse:

	C	H	S	F
Beregnet	32.19	2.12	12.28	47.28
10 Funnet	32.32	2.11	12.36	47.27



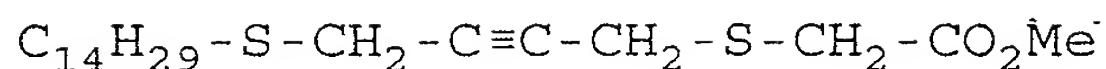
Eksempel 4

15 Fremstilling av metyl-3,8-ditia-5-dokosynoat

460 μl av en 30% oppløsning av natriummetoksyd i metanol tilsettes til en oppløsning av 665 μl tetradekantiol i en 5 ml metanol/2 ml THF blanding, under en inert atmosfære. Blandingen holdes under omrøring i 30 minutter og deretter
 20 tilsettes 0,47 g metyl-7-klor-3-tia-5-heptynoat i 5 ml metanol, under en inert atmosfære. Blandingen holdes under omrøring i 8 timer ved romtemperatur og deretter helles reaksjonsmediet over 100 ml syrevann (98 ml vann + 2 ml konsentrert H_2SO_4) og ekstraheres så 3 ganger med etyleter.
 25 De kombinerte organiske faser vaskes 3 ganger med vann og deretter med en mettet vandig oppløsning av NaCl før tørking (Na_2SO_4), filtrering og konsentrering under vakuum i en rotasjonsfordamper. Den således oppnådde voks kromatograferes på en silikagelkolonne (CH_2Cl_2) hvilket gir 1,05 g metyl-3,8-
 30 ditia-5-dokosynoat i form av en olje (kvantitativt utbytte).

^1H NMR 200 MHz CDCl_3 : 0.88 (s, 3H), 1.15-1.50 (m, 22H), 1.50-1.75 (m, 2H), 2.66 (t, 2H), 2.28 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.43-3.47 (m, 4H), 3.75 (s, 3H).

^{13}C NMR 50 MHz CDCl_3 : 14.08, 19.71, 20.63, 22.68, 28.87, 29.09, 29.24, 29.34, 29.53, 29.61, 29.67, 31.81, 31.92, 32.55, 52.40, 77.53, 80.08, 170.47.

**Eksempel 5**Fremstilling av 3,8-ditia-5-dokosynsyre

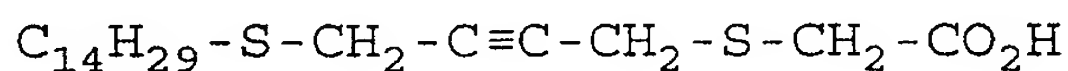
5 Syren fremstilles ved forsåpning av metyl-3,8-ditia-5-dokosynoatesteren og renses ved rekrystallisering fra kokende heptan. 3,8-ditia-5-dokosynsyre isoleres således i form av et hvitt faststoff med et utbytte på 81,5%.

10 ^1H NMR 200 MHz CDCl_3 : 0.87 (t, 3H), 1.15-1.46 (m, 22H), 1.46-1.76 (m, 2H), 2.65 (t, 2H), 3.28 (s, 2H), 3.46 (m, 4H).

15 ^{13}C NMR 50 MHz CDCl_3 : 14.01, 19.53, 20.55, 22.58, 28.76, 28.92, 29.14, 29.25, 29.44, 29.56, 31.68, 31.81, 32.27, 80.34, 175.73.

Elementæranalyse:

20	C	H	O	S
Beregnet	64.47	9.74	8.59	17.21
Funnet	64.09	9.64	9.24	17.06



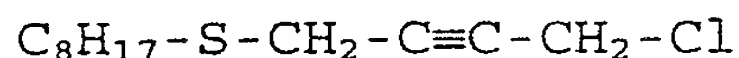
25

Eksempel 6Fremstilling av 1-klor-5-tia-2-tridecyn

6,46 ml av en 30% oppløsning av natriummetoksyd i metanol tilsettes dråpevis til en oppløsning av 5 g oktantiol i 60 ml
 30 metanol, under en inert atmosfære. Blandingen holdes under omrøring i 30 minutter og tilsettes deretter til 9,35 ml 1,4-diklor-2-butyn i 70 ml metanol, under en inert atmosfære. Blandingen holdes under omrøring i 12 timer ved romtemperatur og deretter helles reaksjonsmediet over 100 ml syrevann
 35 (98 ml vann + 2 ml konsentrert H_2SO_4) og ekstraheres så 3 ganger med etyleter. De kombinerte organiske faser vaskes 3 ganger med vann og deretter med en mettet vandig oppløsning av NaCl før tørking (Na_2SO_4), filtrering og konsentrering under vakuum i en rotasjonsfordamper. 1,4-diklor-2-butynet i

overskudd i den således oppnådde okse fjernes ved destilla-
 sjon under redusert trykk. Den oppnådde oljeaktige destilla-
 sjonsrest kromatograferes på en silikagelkolonne (CH_2Cl_2)
 hvilket gir 7,5 g 1-klor-5-tia-2-tridecyn i form av en blek-
 5 gul olje (utbytte 94%).

^1H NMR 200 MHz CDCl_3 : 0.82 (s, 3H), 1.1-1.3 (m, 10H),
 1.30-1.65 (m, 2H), 2.65 (t, 2H), 3.22 (t, 2H), 4.15 (t,
 10 2H).
 ^{13}C NMR 50 MHz CDCl_3 : 14.21, 19.62, 19.83, 22.77, 28.93,
 29.11, 29.30, 30.87, 31.92, 77.45, 83.25.



15

Eksempel 7

Fremstilling av metyl-3,8-ditia-5-heksadecynoat

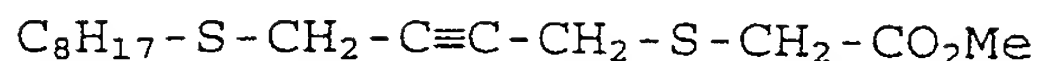
2,03 ml av en 30% oppløsning av natriummetoksyd i metanol
 tilsettes dråpevis (slik at temperaturen ikke overstiger
 20 15°C) til en oppløsning av 980 μl metyltioglykolat i 10 ml
 metanol ved 10°C , under en inert atmosfære. Blandingen
 holdes under omrøring i 30 minutter og tilsettes deretter til
 en oppløsning av 2,5 g 1-klor-5-tia-2-tridecyn i en blanding
 av 7 ml metanol med 3 ml THF under en inert atmosfære.
 25 Blandingen holdes under omrøring i 15 timer ved romtemperatur
 og reaksjonsmediet helles deretter over 100 ml syrevann
 (98 ml vann + 2 ml konsentrert H_2SO_4) og ekstraheres så
 3 ganger med etyleter. De kombinerte organiske faser vaskes
 3 ganger med vann og deretter med en mettet vandig oppløsning
 30 av NaCl før tørking (Na_2SO_4), filtrering og konsentrering
 under vakuum i en rotasjonsfordamper. Den oppnådde olje-
 aktige rest kromatograferes på en silikagelkolonne (CH_2Cl_2)
 hvilket gir 2,3 gram metyl-3,8-ditia-5-heksadecynoat i form
 av en olje med blekorange farge (utbytte 71%).

35

^1H NMR 200 MHz CDCl_3 : 0.81 (t, 3H), 0.90-1.50 (m, 10H),
 1.50-1.61 (m, 2H), 2.62 (t, 2H), 3.25 (t, 2H), 3.39 (s,
 2H), 3.41 (t, 2H), 3.72 (s, 3H).

^{13}C NMR 50 MHz CDCl_3 : 14.0, 19.53, 20.47, 22.54, 28.75,

28.92, 29.08, 31.61, 31.70, 32.35, 52.35, 77.38, 79.91,
170.38.



5

Eksempel 8

Fremstilling av 3,8-ditia-5-heksadecyngsyre

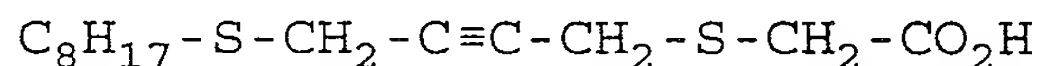
Syren fremstilles ved forsåpning av metyl-3,8-ditia-5-heksadecynoatesteren og renses ved rekrystallisering fra kokende
10 heptan og deretter fra diisopropyleter. 3,8-ditia-5-heksadecyngsyre isoleres således i form av et beige faststoff med et utbytte på 67%.

^1H NMR 200 MHz CDCl_3 : 0.84 (t, 3H), 1.1-1.45 (m, 10H),
15 1.45-1.7 (m, 2H), 2.62 (t, 2H), 3.25 (t, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.43 (t, 2H).

^{13}C NMR 50 MHz CDCl_3 : 14.09, 19.61, 20.63, 22.64, 28.84,
20 29.00, 29.17, 31.76, 32.35, 80.55, 176.01.

Elementæranalyse:

	C	H	O	S
Beregnet	58.29	8.39	11.09	22.23
25 Funnet	58.57	8.44	11.26	21.94



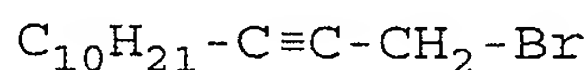
Eksempel 9

30 Fremstilling av 1-brom-2-tridecyn

1-brom-2-tridecyn (fargeløs olje) fremstilles fra 2-tridecyn-1-ol ved anvendelse av en CBr_4 /trifenylfosfin-blanding i diklormetan for å utføre halogeneringen. 1-brom-2-tridecyn (fargeløs olje) dannes således med et utbytte på 91%.

35

^1H NMR 200 MHz CDCl_3 : 0.84 (t, 3H), 1.15-1.57 (m, 16H),
2.20 (t.t, 2H), 3.89 (t, 2H).



Eksempel 10Fremstilling av 3-tia-5-heksadecyonsyre

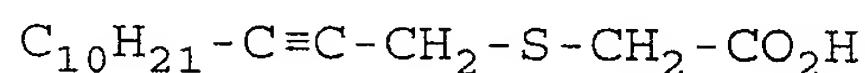
2,20 ml av en 30% oppløsning av natriummetoksyd i metanol tilsettes dråpevis til en oppløsning av 422 μ l tioglykolsyre i 5 ml metanol, under en inert atmosfære. Blandingen holdes under omrøring i 30 minutter og tilsettes deretter til en oppløsning av 1,5 g 1-brom-2-tridecyn i 10 ml metanol, under en inert atmosfære. Blandingen holdes under omrøring i 15 timer ved romtemperatur og deretter helles reaksjonsmediet over 100 ml syrevann (98 ml vann + 2 ml konsentrert H_2SO_4) og ekstraheres så 3 ganger med etyleter. De kombinerte organiske faser vaskes 3 ganger med vann og deretter med en mettet vandig oppløsning av NaCl før tørking (Na_2SO_4), filtrering og konsentrering under vakuum i en rotasjonsfordamper. Den oppnådde oljeaktige rest krystalliserer ved avkjøling. 3-tia-5-heksadecyonsyren rekrystalliseres fra heptan og deretter fra diisopropyleter og isoleres i form av hvite flak med et utbytte på 25%.

1H NMR 200 MHz $CDCl_3$: 0.87 (t, 3H), 1.1-1.65 (m, 16H), 2.19 (m, 2H), 3.42 (t, 2H), 3.46 (s, 2H).

^{13}C NMR 50 MHz $CDCl_3$: 14.11, 18.78, 20.81, 22.68, 28.72, 28.89, 29.12, 29.31, 29.54, 31.90, 32.31, 74.16, 85.04, 175.44.

Elementæranalyse:

	C	H	O	S
Beregnet	66.62	9.69	11.83	11.86
Funnet	66.77	9.64	12.05	

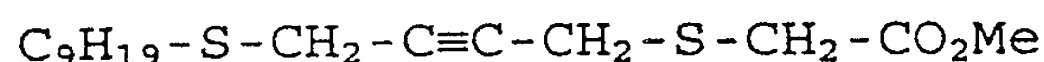
**Eksempel 11**35 Fremstilling av metyl-3,8-ditia-5-heptadecynoat

2 ml av en 30% oppløsning av natriummetoksyd i metanol tilsettes til en oppløsning av 2 ml nonantiol i en 20 ml metanol/5 ml THF blanding, under en inert atmosfære. Blandingen holdes under omrøring i 30 minutter og tilsettes deretter til

en oppløsning av 2 g metyl-7-klor-3-tia-5-heptynoat i en blanding av 20 ml metanol, under en inert atmosfære. Blandingen holdes under omrøring i 15 timer ved romtemperatur og deretter helles reaksjonsmediet over 100 ml syrevann (98 ml vann + 2 ml konsentrert H_2SO_4) og ekstraheres så 3 ganger med etyleter. De kombinerte organiske faser vaskes 3 ganger med vann og deretter med en mettet vandig oppløsning av NaCl før tørking (Na_2SO_4), filtrering og konsentrering under vakuum i en rotasjonsfordamper. Den således oppnådde olje kromatograferes på en silikagelkolonne (CH_2Cl_2 /heptan 85/15) hvilket gir 2,1 g metyl-3,8-ditia-5-heptadecynoat i form av en orange-farget olje (utbytte 64%).

^1H NMR 200 MHz CDCl_3 : 0.83 (t, 3H), 1.0-1.65 (m, 14H), 2.64 (t, 2H), 3.26 (t, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.42 (t, 2H), 3.73 (s, 3H).

^{13}C NMR 50 MHz CDCl_3 : 14.11, 19.64, 20.58, 22.66, 28.85, 29.02, 29.25, 29.48, 31.71, 31.86, 32.46, 52.46, 77.47, 80.02, 170.50.



Eksempel 12

Fremstilling av 3,8-ditia-5-heptadecynsyre

Syren fremstilles ved forsåpning av metyl-3,8-ditia-5-heptadecynoatesteren og renses ved rekrystallisering fra diisopropyleter. 3,8-ditia-5-heptadecynsyre isoleres således i form av et hvitt faststoff med et utbytte på 44%.

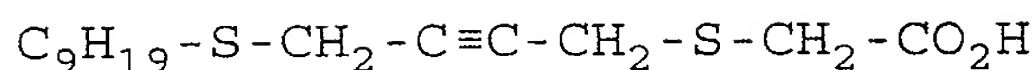
^1H NMR 200 MHz CDCl_3 : 0.84 (t, 3H), 1.1-1.45 (m, 12H), 1.45-1.7 (m, 2H), 2.65 (t, 2H), 3.27 (t, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.46 (t, 2H).

^{13}C NMR 50 MHz CDCl_3 : 14.10, 19.60, 20.62, 22.65, 28.83, 28.99, 29.22, 29.46, 31.74, 31.90, 32.35, 80.41, 176.10.

Elementæranalyse:

	C	H	O	S
Beregnet	59.56	8.66	10.58	21.20
Funnet	59.75	8.70	10.42	20.96

5

**Eksempel 13**Fremstilling av 1-klor-2,5-tetradekadiyn

- 10 38 ml av en 1M oppløsning av etylmagnesiumbromid i THF tilsettes dråpevis ved romtemperatur til en oppløsning av 5 g 1-decyn i 15 ml vannfritt THF, under en inert atmosfære. Når tilsetningen er fullført holdes blandingen under omrøring i 30 minutter ved romtemperatur og oppvarmes deretter under
- 15 tilbakeløp i 1 time og 30 minutter. Blandingens avkjøles til romtemperatur og deretter tilsettes 286 mg kobber(I) klorid og blandingen oppvarmes igjen under tilbakeløp i 1 time. Den avkjøles deretter til mellom 40 og 50°C og 12,5 g 1,4-diklor-2-butyn oppløst i 25 ml vannfritt THF tilsettes. Blandingens
- 20 kokes under tilbakeløp i 1 time og holdes deretter under omrøring i 15 timer ved romtemperatur før oppvarming på ny under tilbakeløp i 2 timer. Reaksjonsmediet avkjøles deretter til 4°C og hydrolyseres med forsiktighet med en mettet vandig oppløsning av NH_4Cl . Mediet ekstraheres deretter
- 25 3 ganger med dietyleter og de kombinerte organiske faser vaskes 3 ganger med vann og deretter med en mettet vandig oppløsning av NaCl før tørking over Na_2SO_4 , filtrering og konsentrering under vakuum i en rotasjonsfordamper. Den oljaktige rest inneholdende 1,4-diklor-2-butyn i overskudd
- 30 renses ved destillasjon under redusert trykk til å gi 1-klor-2,5-tetradekadiyn (k.p. = 111-114°C, 0,36 mbar) i form av en orangefarget olje (utbytte 52,4%).

^1H NMR 200 MHz CDCl_3 : 0.87 (t, 3H), 1.1-1.5 (m, 12H),

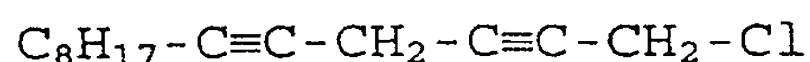
2.13 (t.t, 2H), 3.19 (m, 2H), 4.11 (t, 2H).

35

^{13}C NMR 50 MHz CDCl_3 : 9.92, 14.05, 18.62, 22.62, 28.62,

28.84, 29.06, 19.14, 30.68, 31.79, 72.68, 74.87, 81.39,

81.71.



Eksempel 14Fremstilling av 3-tia-5,8-heptadekadiynsyre

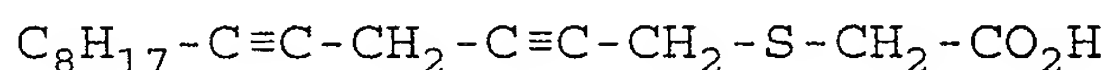
2,02 ml av en 30% oppløsning av natriummetoksyd i metanol tilsettes dråpevis til en oppløsning av 372 μ l tioglykolsyre i 5 ml metanol, under en inert atmosfære. Blandingen holdes under omrøring i 30 minutter og deretter tilsettes en oppløsning av 1,2 g 1-klor-2,5-tetradekadiyn i 6 ml metanol under en inert atmosfære. Blandingen holdes under omrøring i 20 timer ved romtemperatur og reaksjonsmediet helles deretter over 100 ml syrevann (98 ml vann + 2 ml konsentrert H_2SO_4) og ekstraheres så 3 ganger med etyleter. De kombinerte organiske faser vaskes 3 ganger med vann og deretter med en mettet vandig oppløsning av NaCl før tørking (Na_2SO_4), filtrering og konsentrering under vakuum i en rotasjonsfordamper. Den oppnådde oljeaktige rest krystalliserer ved avkjøling. 3-tia-5,8-heptadekadiynsyre rekrystalliseres fra heptan og deretter fra heksan og til sist fra diisopropyleter. Syren isoleres således i form av beige krystaller med et utbytte på 49,4%.

1H NMR 200 MHz $CDCl_3$: 0.84 (t, 3H), 1.05-1.50 (m, 12H), 2.13 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 3.42 (t, 2H), 3.45 (t, 2H), 9.75 (bred s, 1H).

^{13}C NMR 50 MHz $CDCl_3$: 9.88, 14.08, 18.66, 20.53, 22.64, 28.68, 28.88, 29.09, 29.17, 31.82, 32.36, 73.32, 74.62, 79.13, 81.17, 176.21.

Elementæranalyse:

	C	H	O	S
Beregnet	68.53	8.63	11.41	11.43
Funnet	67.88	8.59	12.02	12.21

**Eksempel 15**Fremstilling av 3-tia-5,8-heptadekadiyn-1-ol

1,06 ml av en 30% oppløsning av natriummetoksyd i metanol tilsettes dråpevis ved romtemperatur til en oppløsning av

374 μ l 2-merkaptoetanol i 5 ml vannfri metanol, under en inert atmosfære. Blandingen holdes under omrøring i 30 minutter og tilsettes deretter til en oppløsning av 1,2 g 1-klor-2,5-tetradekadiyn i 6 ml metanol, under en inert atmosfære. Blandingen holdes under omrøring i 15 timer ved romtemperatur og deretter helles reaksjonsmediet over 100 ml syrevann (98 ml vann + 2 ml konsentrert H_2SO_4) og ekstraheres så 3 ganger med etyleter. De kombinerte organiske faser vaskes 3 ganger med vann og deretter med en mettet vandig oppløsning av NaCl før tørking (Na_2SO_4), filtrering og konsentrering under vakuum i en rotasjonsfordamper. Den således oppnådde olje krystalliserer ved avkjøling. Den renses ved rekrystallisering fra en heptan/pentan-blanding og deretter fra heptan/pentan/diisopropyleter-blanding. 3-tia-5,8-heptadekadiyn-1-ol isoleres således i form av blekgule flak med et utbytte på 61%.

^1H NMR 200 MHz CDCl_3 : 0.86 (t, 3H), 1.1-1.6 (m, 12H), 2.12 (m, 2H), 2.89 (t, 2H), 3.15 (m, 2H), 3.26 (t, 2H), 3.78 (t, 2H).

^{13}C NMR 50 MHz CDCl_3 : 9.84, 14.06, 18.63, 19.39, 22.61, 28.65, 28.85, 29.06, 29.14, 31.79, 34.84, 60.24, 73.36, 75.86, 78.24, 81.10.



Eksempel 16

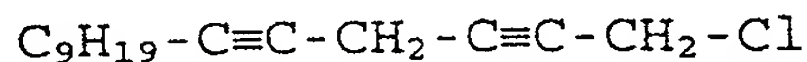
Fremstilling av 1-klor-2,5-pentadekadiyn

34,5 ml av en 1M oppløsning av etylmagnesiumbromid i THF tilsettes dråpevis ved romtemperatur til en oppløsning av 5 g 1-undecyn i 15 ml vannfritt THF, under en inert atmosfære. Når tilsetningen er fullført holdes blandingen under omrøring i 30 minutter ved romtemperatur og oppvarmes deretter under tilbakeløp i 1 time og 30 minutter. Blandingen avkjøles til romtemperatur og deretter tilsettes 260 mg kobber(I) klorid og blandingen oppvarmes igjen under tilbakeløp i 1 time. Blandingen avkjøles deretter til romtemperatur og 11,3 g 1,4-diklor-2-butyn tilsettes ganske hurtig. Blandingen kokes

under tilbakeløp i 1 time og 30 minutter og holdes deretter under omrøring i 15 timer ved romtemperatur før oppvarming på ny under tilbakeløp i 3 timer. Reaksjonsmediet avkjøles deretter til 4°C og hydrolyseres med forsiktighet med en
 5 mettet vandig oppløsning av NH_4Cl . Mediet ekstraheres deretter 3 ganger med dietyleter og de kombinerte organiske faser vaskes 3 ganger med vann og deretter med en mettet vandig oppløsning av NaCl før tørking over Na_2SO_4 , filtrering og konsentrering under vakuum i en rotasjonsfordamper. Den
 10 oljaktige rest inneholdende 1,4-diklor-2-butyn i overskudd renses ved destillasjon under redusert trykk til å gi 1-klor-2,5-pentadekadiyn i form av en fargeløs olje med et utbytte på 37,8%.

15 ^1H NMR 200 MHz CDCl_3 : 0.87 (t, 3H), 1.1-1.55 (m, 14H), 2.14 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 4.13 (t, 2H).

^{13}C NMR 50 MHz CDCl_3 : 9.96, 14.10, 18.66, 22.66, 28.64, 28.86, 29.13, 29.27, 29.47, 30.73, 31.86, 72.67, 74.91,
 20 80.86, 81.76.



Eksempel 17

25 Fremstilling av 3-tia-5,8-oktadekadiynsyre

3,2 ml av en 30% oppløsning av natriummetoksyd i metanol tilsettes dråpevis til en oppløsning av 611 μl tioglykolsyre i 7 ml metanol, under en inert atmosfære. Blandingen holdes under omrøring i 30 minutter og deretter tilsettes en opp-
 30 løsning av 2 g 1-klor-2,5-pentadekadiyn i 20 ml metanol under en inert atmosfære. Blandingen holdes under omrøring i 20 timer ved romtemperatur og deretter helles reaksjonsmediet over 100 ml syrevann (98 ml vann + 2 ml konsentrert H_2SO_4) og ekstraheres så 3 ganger med etyleter. De kombinerte organ-
 35 iske faser vaskes 3 ganger med vann og deretter med en mettet vandig oppløsning av NaCl før tørking (Na_2SO_4), filtrering og konsentrering under vakuum i en rotasjonsfordamper. Den oppnådde oljeaktige rest krystalliserer ved avkjøling. 3-tia-5,8-oktadekadiynsyre rekrystalliseres fra diisopropyleter og

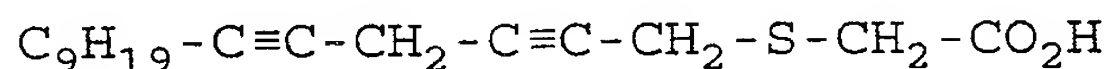
isoleres således i form av et hvitt faststoff med et utbytte på 26%.

¹H NMR 200 MHz CDCl₃ 0.87 (t, 3H), 1.1-1.6 (m, 14H),
 2.13 (t.t, 2H), 3.17 (m, 2H), 3.42 (t, 2H), 3.45
 (s, 2H), 10.78 (bred s, 1H).

¹³C NMR 50 MHz CDCl₃: 9.87, 14.10, 18.65, 20.52, 22.66,
 28.67, 29.13, 29.26, 29.46, 31.85, 32.35, 73.30, 74.62,
 79.11, 81.16, 176.25.

Elementæranalyse:

	C	H	O	S
Beregnet	69.34	8.90	10.87	10.89
Funnet	69.17	8.91	10.70	10.66



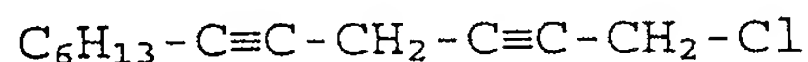
Eksempel 18

Fremstilling av 1-klor-2,5-dodekadiyn

38,1 ml av en 1M oppløsning av etylmagnesiumbromid i THF til-
 settes dråpevis ved romtemperatur til en oppløsning av 4 g
 1-oktyn i 15 ml vannfritt THF, under en inert atmosfære. Når
 tilsetningen er fullført holdes blandingen under omrøring i
 30 minutter ved romtemperatur og oppvarmes deretter under
 tilbakeløp i 1 time og 30 minutter. Blandingen avkjøles til
 romtemperatur og deretter tilsettes 287 mg kobber(I) klorid
 og blandingen oppvarmes igjen under tilbakeløp i 1 time.
 Blandingen avkjøles deretter til romtemperatur og 9,95 ml
 1,4-diklor-2-butyn oppløst i 20 ml vannfritt THF tilsettes
 hurtig dråpevis. Blandingen holdes under omrøring i 30
 minutter ved romtemperatur, den oppvarmes deretter under
 tilbakeløp i 2 timer og så holdes den under omrøring i 15
 timer ved romtemperatur før oppvarming under tilbakeløp i
 ytterligere 2 timer. Reaksjonsmediet avkjøles deretter til
 4°C og hydrolyseres med forsiktighet med en mettet vandig
 oppløsning av NH₄Cl. Mediet ekstraheres deretter 3 ganger

med dietyleter og de kombinerte organiske faser vaskes 3
 ganger med vann og deretter med en mettet vandig oppløsning
 av NaCl før tørking over Na₂SO₄, filtrering og konsentrering
 under vakuum i en rotasjonsfordamper. Den oljaktige rest
 5 inneholdende 1,4-diklor-2-butyln i overskudd renses ved
 destillasjon under redusert trykk og 1-klor-2,5-dodekadiyn
 isoleres i form av en blekgul olje (utbytte på 36%).

¹H NMR 200 MHz CDCl₃: 0.88 (t, 3H), 1.1-1.5 (m, 8H),
 10 2.14 (t.t, 2H), 3.20 (m, 2H), 4.13 (t, 2H).
¹³C NMR 50 MHz CDCl₃: 9.97, 14.04, 18.66, 22.53, 28.53,
 28.60, 30.74, 31.31, 72.71, 74.89, 81.46, 81.76.



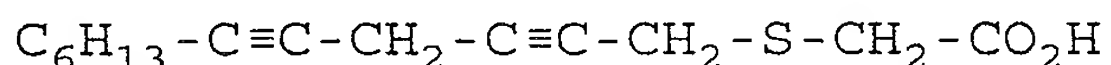
15

Eksempel 19

Fremstilling av 3-tia-5,8-pentadekadiynsyre

3,85 ml av en 30% oppløsning av natriummetoksyd i metanol
 20 tilsettes dråpevis til en oppløsning av 742 µl tioglykolsyre
 i 8 ml metanol, under en inert atmosfære. Blandingen holdes
 under omrøring i 30 minutter og deretter tilsettes en opp-
 løsning av 2 g 1-klor-2,5-dodekadiyn i 20 ml metanol under en
 inert atmosfære. Blandingen holdes under omrøring i 15 timer
 25 ved romtemperatur og deretter helles reaksjonsmediet over
 100 ml syrevann (98 ml vann + 2 ml konsentrert H₂SO₄) og
 ekstraheres så 3 ganger med etyleter. De kombinerte organ-
 iske faser vaskes 3 ganger med vann og deretter med en mettet
 vandig oppløsning av NaCl før tørking (Na₂SO₄), filtrering og
 30 konsentrering under vakuum i en rotasjonsfordamper. Den
 oppnådde oljeaktige rest krystalliserer ved kald temperatur.
 3-tia-5,8-pentadekadiynsyre rekrystalliseres fra diisopropyl-
 eter.

35

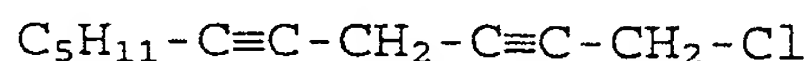


Eksempel 20Fremstilling av 1-klor-2,5-undekadiyn

54,6 ml av en 1M oppløsning av etylmagnesiumbromid i THF tilsettes dråpevis ved romtemperatur til en oppløsning av 5 g 1-heptyn i 15 ml vannfritt THF, under en inert atmosfære. Når tilsetningen er fullført holdes blandingen under omrøring i 30 minutter ved romtemperatur og oppvarmes deretter under tilbakeløp i 1 time og 30 minutter. Blandingen avkjøles til romtemperatur og deretter tilsettes 412 mg kobber(I) klorid og blandingen oppvarmes igjen under tilbakeløp i 1 time. Blandingen avkjøles deretter til romtemperatur og 14,2 ml 1,4-diklor-2-butyn tilsettes ganske hurtig. Blandingen kokes under tilbakeløp i 1 time og 30 minutter og holdes deretter under omrøring i 15 timer ved romtemperatur, før oppvarming på ny under tilbakeløp i 2 timer og 30 minutter. Reaksjonsmediet avkjøles deretter til 4°C og hydrolyseres med forsiktighet med en mettet vandig oppløsning av NH₄Cl. Mediet ekstraheres deretter 3 ganger med dietyleter og de kombinerte organiske faser vaskes 3 ganger med vann og deretter med en mettet vandig oppløsning av NaCl før tørking over Na₂SO₄, filtrering og konsentrering under vakuum i en rotasjonsfordamper. Den oljaktige rest inneholdende 1,4-diklor-2-butyn i overskudd renses ved destillasjon under redusert trykk til å gi 6,55 g 1-klor-2,5-undekadiyn i form av en blekgul olje (utbytte på 69%).

¹H NMR 200 MHz CDCl₃: 0.88 (t, 3H), 1.1-1.5 (m, 6H), 2.13 (t.t, 2H), 3.19 (m, 2H), 4.13 (t, 2H).

¹³C NMR 50 MHz CDCl₃: 9.92, 13.94, 18.58, 22.17, 28.32, 30.71, 31.02, 72.68, 74.86, 81.38, 81.72.



Eksempel 21Fremstilling av 3-tia-5,8,11-heptadekatriynsyre

Denne syntesen utføres i fire trinn:

- Det første trinnet består i å fremstille, fra kommersielt tilgjengelig heptyn, 1-klor-2,5-undekadiyn ved kondensering av 1,4-diklorbutyn (se eksempel 20).
- I det andre trinnet oppnås 2,5,8-tetradekatriynol ved reaksjon av dianionet av propargylalkohol med 1-klor-2,5-undekadiyn.
- I det tredje trinnet omdannes 2,5,8-tetradekatriynol til det tilsvarende bromid ved virkningen av fosfortribromid.
- I fjerde trinnet reageres dette bromidet til sist med dianionet av tioglykolsyre.

15 a) *Fremstilling av 2,5,8-tetradekatriynol*

Dianionet av propargylalkohol fremstilles ved bytting av sure protoner (alkohol og acetylenisk) med propylmagnesiumklorid. En fortynnet oppløsning av 4,8 cm³ propargylalkohol (0,082 mol) fortynnet med 10 cm³ vannfritt THF tilsettes dråpevis til en suspensjon inneholdende 2,1 ekvivalenter av propylmagnesiumklorid omrørt ved 0°C under en inert atmosfære i 100 cm³ THF. Denne organomagnesiumforbindelse (0,17 mol) fremstilles ved å reagere 14 cm³ klorpropan med 4,2 g magnesium i THF.

25

Så snart avgivelsen av propan har opphørt, får temperaturen stige opp til 20°C og deretter oppvarmes blandingen til koketemperaturen til løsningsmiddelet i 1 time og 30 minutter. 0,7 g kobber(I) cyanid som gradvis solubiliseres i mediet tilsettes deretter. Det oppnås en klar oppløsning og ved en temperatur på 50°C tilsettes deretter 15 g 1-klor-2,5-undekadiyn (0,082 mol) fortynnet med 10 cm³ THF til dette dianionet, og deretter oppvarmes blandingen under omrøring i 3 timer ved kokepunktet til løsningsmiddelet - og får deretter stå ved romtemperatur over natten.

35

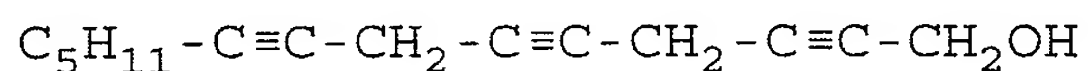
Reaksjonsblandingen helles deretter sakte i 200 cm³ av en 1 N vandig oppløsning av svovelsyre, og ekstraheres deretter 3 ganger med 100 cm³ etylacetat. De organiske fasene

kombineres, vaskes med hjelp av en ammoniumkloridoppløsning, tørkes over magnesiumsulfat og etylacetatet fjernes deretter. Det rå 2,5,8-tetradekatriynol oppløses i 150 cm³ kokende heptan.

5

Oppløsningen filtreres deretter og avkjøles så til -20°C. De dannede krystaller avvannes hurtig og tørkes. 7 g 2,5,8-tetradekatriynol oppnås således i form av beige krystaller.

10



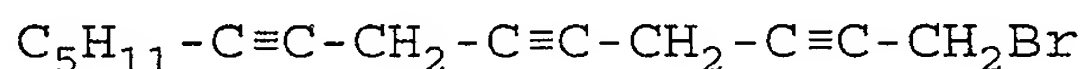
b) *Fremstilling av 1-brom-2,5,8-tetradekatriyn*

Alkoholen oppnådd ovenfor omdannes direkte til det tilsvarende bromid ved tilsetning av 2 cm³ fosfortribromid (0,0216 mol) til denne alkoholen fortynnet i 50 cm³ etyleter. Denne omrørte blandingen under en inert atmosfære og beskyttet mot lys oppvarmes til kokepunktet til løsningsmiddelet i 2 timer og vaskes deretter ved romtemperatur med hjelp av en mettet vandig oppløsning av ammoniumklorid.

20

Den organiske fasen avdekanteres og tørkes deretter over magnesiumsulfat. 3 timer senere fjernes magnesiumsulfatet ved filtrering. Filtratet inneholdende 1-brom-2,5,8-tetradekatriyn anvendes direkte i det neste trinnet.

25



c) *Fremstilling av 3-tia-5,8,11-heptadekatriynsyre*

En oppløsning inneholdende 0,0346 mol av dianionet av tioglykolsyren tilsettes med omrøring og under en inert atmosfære til det således oppnådde filtrat. Dette dianionet er fremstilt på forhånd ved behandling, ved romtemperatur og under en inert atmosfære, av 2,4 cm³ tioglykolsyre (0,0346 mol) oppløst i 50 cm³ metanol med 4,2 g natriummetoksyd (0,076 mol).

35

1 time etter tilsetningen av dette dianionet til oppløsningen inneholdende 1-brom-2,5,8-tetradekatriyn er sistnevnte fullstendig omdannet.

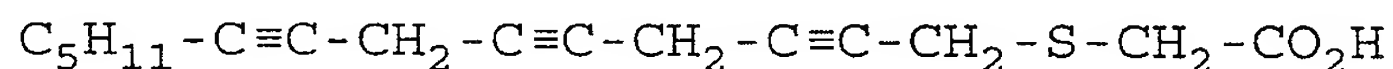
Reaksjonsblandingen helles i en oppløsning av 350 cm³ iskald 1 N svovelsyre. Blandingen ekstraheres 3 ganger med etyl-eter. De eteriske faser vaskes med vann, tørkes over natriumsulfat og konsentreres deretter. Den således oppnådde rå
 5 3-tia-5,8,11-heptadekatriynsyre i form av en viskøs væske oppløses i 100 cm³ isopropyleter. Beinkull tilsettes til den oppnådde oppløsning, blandingen omrøres i en kvart time ved romtemperatur og filtreres deretter. Filtratet konsentreres til omtrent 40 cm³ og heptan tilsettes inntil uklarhet frem-
 10 trer. Blandingen avkjøles deretter til -5°C. De dannede krystaller filtreres hurtig, tørkes og lagres ved 0°C. Det oppnås 3 g 3-tia-2,5,8-heptadekatriynsyre som har en beige farge.

15 ¹H og ¹³C NMR spektrene er i overensstemmelse med strukturen.

¹H NMR 80 MHz CDCl₃: 0.80 (t, 3H), 1.1-1.65 (m, 6H),
 2.15 (t.t., 2H), 3.16 (s, 4), 3.44 (s, 4H), 10.0-11.0
 20 (uløst kompleks, H).

¹³C NMR 100 MHz CDCl₃: 9.76, 9.95, 14.00, 18.67, 20.52,
 22.22, 28.42, 31.08, 32.48, 73.55, 73.75, 75.09, 75.21,
 78.33, 81.06, 176.47.

25



Eksempel 22

I dette eksempelet er ulike konkrete formuleringer basert på
 30 forbindelsene i samsvar med oppfinnelsen blitt illustrert.

A - ORAL RUTE

(a) 0,2 g tablett

5	- forbindelse ifølge eksempel 2	0,001 g
	- stivelse	0,114 g
	- dikalsiumfosfat	0,020 g
	- silika	0,020 g
	- laktose	0,030 g
10	- talk	0,010 g
	- magnesumstearat	0,005 g

(b) Oral suspensjon i 5 ml ampuller

	- forbindelse ifølge eksempel 3	0,001 g
15	- glyserin	0,500 g
	- sorbitol ved 70%	0,500 g
	- natriumsakkarinat	0,010 g
	- metylpara-hydroksybenzoat	0,040 g
	- smaksstoffer qs	
20	- renset vann qs	5 ml

(c) 0,8 g tablett

	- forbindelse ifølge eksempel 5	0,500 g
	- forgelatinert stivelse	0,100 g
25	- mikrokrySTALLinsk cellulose	0,115 g
	- laktose	0,075 g
	- magnesiumstearat	0,010 g

(d) Oral suspensjon i 10 ml ampuller

30	- forbindelse ifølge eksempel 15	0,05 g
	- glyserin	1,000 g
	- sorbitol ved 70%	1,000 g
	- natriumsakkarinat	0,010 g
	- metylpara-hydroksybenzoat	0,080 g
35	- smaksstoffer qs	
	- renset vann qs	10 ml

B - TOPISK RUTE

(a) Salve

5	- forbindelse ifølge eksempel 10	0,020 g
	- isopropylmyristat	81,700 g
	- flytende parafin	9,100 g
	- silika (Aerosil 200 solgt av DEGUSSA)	9,180 g

10 (b) Salve

	- forbindelse ifølge eksempel 8	0,300 g
	- vaselin	100 g

(c) Ikke-ionisk vann-i-olje krem

15	- forbindelse ifølge eksempel 7	0,100 g
	- blanding av emulgerende lanolinalkoholer, vokstyper og oljer (Anhydrous eucerin solgt av BDF)	39,900 g
	- metylpara-hydroksybenzoat	0,075 g
20	- propyl-parahydroksybenzoat	0,075 g
	- sterilt deminiralisert vann qs	100 g

(d) Lotion

	- forbindelse ifølge eksempel 4	0,100 g
25	- polyetylenglykol (PEG 400)	69,900 g
	- etanol ved 95%	30,000 g

(e) Hydrofob salve

	- forbindelse ifølge eksempel 14	0,300 g
30	- isopropylmyristat	36,400 g
	- silikonolje (Rhodorsil 47 V 300 solgt av RHONE-POULENC)	36,400 g
	- bivoks	13,600 g
	- silikonolje (Abil 300,000 cst solgt av GOLDSCHMIDT)	100 g
35		

	(f) Ikke-ionisk vann-i-olje krem	
	- forbindelse ifølge eksempel 4	0,500 g
	- cetylalkohol	4,000 g
	- glycerylmonostearat	2,500 g
5	- PEG 50 stearat	2,500 g
	- bassiasmør	9,200 g
	- propylenglykol	2,000 g
	- metylpara-hydroksybenzoat	0,075 g
	- propylpara-hydroksybenzoat	0,075 g
10	- sterilt deminiralisert vann	100 g

Eksempel 23

Flere av resultatene av biologiske tester av forbindelsene i henhold til oppfinnelsen, så vel som av sammenlignings-
 15 eksempler, er blitt illustrert i dette eksempelet.

De utførte biologiske tester tilsvarende slike som er beskrevet i søknaden. Metoden benyttet til å bestemme AC50 verdiene er den som er beskrevet i Kliwer et al., Nature 358, 771-774,
 20 1992. Den aktiverende kraft via PPAR- α , PPAR- γ eller PPAR- δ av molekyler kan således vurderes med en transaktiveringstest hvor HeLa celler ble kotransfiseret med en ekspresjonsvektor som koder for disse reseptorer og et rapporteringsplasmid som inneholder et PPRE responselement som er klonet oppstrøms av
 25 en del av en promotor av SV40 viruset og av luciferasegenet. De kotransfisererte celler behandles i 24 timer med molekylene som skal testes og aktiviteten av luciferasen bestemmes ved hjelp av luminescens.

30 Referanse 1, referansemolekyl for PPAR- α reseptorene er [4-klor-6(2,3-dimetylfenylamino)pyrimidin-2-ylsulfanyll]eddiksyre,
 referanse 2, referansemolekyl for PPAR- δ og PPAR- γ reseptorene er 5-{4-[2-metylpyridin-2-ylamino)etoksy]benzyl}-
 35 tiazolidin-2,4-dion,
 sammenligningseksempler 1 og 2 er umettede fettsyrer av tiaeikosa(poly)yn-type som er oppnådd fra europeisk patent-søknad EP 342115.

Sammenligningseksempel 1 er 3-tia-5,8,11,14-eikosatetraynsyre.

Sammenligningseksempel 2 er 3-tia-5,8,11-eikosatriynsyre.

- 5 Resultatene oppnådd i testene for transaktivering av PPAR-type reseptorene er samlet i den etterfølgende tabell:

	α		γ		δ	
	Ymax%	AC50 μ M	Ymax%	AC50 μ M	Ymax%	AC50 μ M
10 Forbindelser						
Referanse 1	100	1,4	i.a.	i.a.	i.a.	i.a.
Referanse 2	i.a.	i.a.	100	0,07	100	0,13
Eksempel 8	91	2,9	i.a.	i.a.	i.a.	i.a.
Eksempel 10	142	1,5	i.a.	i.a.	i.a.	i.a.
Eksempel 14	116	1	i.a.	i.a.	i.a.	i.a.
15 Eksempel 21	138	3	i.a.	i.a.	i.a.	i.a.
Sammenlign.eksempel 1	128	4	83	3	125	7
Sammenlign.eksempel 2	112	5	58	4	74	11

i.a. betyr ikke aktiv

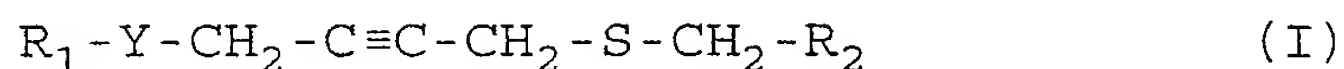
20

Disse resultatene viser den selektive aktivering av forbindelsene i henhold til oppfinnelsen for PPAR- α -type reseptorene.

- 25 Disse resultatene viser også at umettede fettsyrer av tiaeikosa(poly)yntype, oppnådd fra europeisk patentsøknad EP 342115, ikke utviser denne egenskapen med selektiv aktivering av PPAR- α -type reseptorene.

PATENTKRAV

1. (Poly)tiaalkynforbindelser,
 k a r a k t e r i s e r t v e d at de tilsvarer den
 5 følgende formel (I):



hvor:

10 - Y representerer:

- (a) et -S(O)_t radikal,
 t er et helt tall lik 0, 1 eller 2,
- (b) et -CH₂ radikal,
- (c) et -C≡C radikal,
- 15 (d) et -C=C radikal,

- R₁ representerer et rettkjedet eller forgrenet alkylradikal
 som har fra 1 til 18 karbonatomer som er eventuelt substi-
 tuert med ett eller flere halogenatomer, et rettkjedet eller
 forgrenet alkenylradikal som har fra 1 til 18 karbonatomer
 20 eller et rettkjedet eller forgrenet alkynylradikal som har
 fra 1 til 18 karbonatomer, idet dette radikalet i tillegg kan
 omfatte ett eller flere oksygenatomer og/eller nitrogenatomer
 og/eller svovelatomer,
 idet det forstås at:

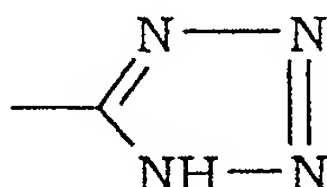
25 - når Y representerer (b), da omfatter R₁ et antall atomer på
 mellom 1 og 12, foretrukket mellom 4 og 12 og mer foretrukket
 mellom 6 og 12,

- når Y representerer (c) da omfatter R₁ et antall atomer på
 mellom 1 og 10, foretrukket mellom 4 og 10 og mer foretrukket
 30 mellom 6 og 10,

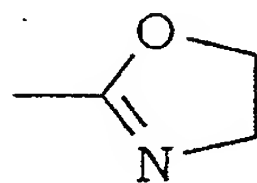
- når Y representerer er forskjellig fra (b) og R₁ er et
 umettet radikal eller omfatter et heteroatom, da kan ikke
 umettetheten og/eller heteroatomet av R₁ være ved α-still-
 ingen med hensyn til Y,

35 - R₂ representerer:

(a) et tetrazolyradikal med formel



- (b) et nitrilradikal,
 (c) et oksazolinylnradikal med formel



5

- (d) et $-\text{CH}_2\text{OR}_3$ radikal,
 (e) et $-\text{CO}-\text{R}_4$ radikal,

idet R_3 og R_4 har betydningene gitt nedenfor,

- R_3 representerer et hydrogenatom, et lavere alkylradikal,
 10 et monohydroksyalkylradikal som har fra 1 til 6 karbonatomer
 eller et polyhydroksyalkylradikal som har fra 2 til 6 karbon-
 atomer, et cykloalifatisk radikal som har fra 3 til 6 karbon-
 atomer, idet R_3 i tillegg kan representere et tetrahydropyra-
 nylradikal,

- 15 - R_4 representerer:

- (a) et hydrogenatom,
 (b) et lavere alkylradikal,
 (c) et $-\text{NR}'(\text{R}'')$ radikal,
 idet R' og R'' har betydningene gitt nedenfor,

- 20 (d) et $-\text{OR}_5$ radikal,

idet R_5 har betydningene gitt nedenfor,

- R_5 representerer:

- (a) et hydrogenatom,
 (b) et rettkjedet er forgrenet alkylradikal som har fra
 25 1 til 18 karbonatomer,
 (c) et monohydroksyalkylradikal som har fra 1 til 6
 karbonatomer,
 (d) et polyhydroksyalkylradikal som har fra 2 til 6
 karbonatomer og som omfatter fra 2 til 5 hydroksyl-
 30 grupper,
 (e) et arylradikal,
 (f) et aralkylradikal som eventuelt er substituert med:
 - ett eller flere rettkjededede eller forgrenede
 alkylradikaler som har fra 1 til 18 karbonatomer,
 35 - ett eller flere $-\text{CO}-\text{R}'''$ radikaler,
 - ett eller flere $-\text{O}-\text{R}'''$ radikaler,

idet R''' har betydningen gitt nedenfor,

- R' og R'' som er like eller forskjellige representerer et
 hydrogenatom, et lavere alkylradikal, et alkenylradikal som

- har fra 3 til 4 karbonatomer, et cykloalifatisk radikal som har fra 3 til 6 karbonatomer, et aryl- eller aralkylradikal som eventuelt er substituert, en aminosyre- eller aminosukkerrest, eller alternativt kan de sammen danne en heterosyklus,
- 5 - R'' representerer et hydrogenatom, eller en rettkjedet eller forgrenet alkylkjede som har fra 1 til 18 karbonatomer, og de optiske og geometriske isomerer av forbindelsene med formel (I) så vel som deres salter.
- 10 2. Forbindelser som angitt i krav 1, karakterisert ved at de er tilveiebragt i form av salter av et alkalimetall eller jordalkalimetall, av sink, av et organisk amin eller av en uorganisk eller organisk syre.
- 15 3. Forbindelser som angitt i krav 1 eller 2, karakterisert ved at de lavere alkylradikaler er valgt fra metyl-, etyl-, isopropyl-, n-butyl-, tert-butyl-, pentyl- eller heksylradikaler.
- 20 4. Forbindelser som angitt i ett av de foregående krav, karakterisert ved at de rettkjedede eller forgrenede alkylradikaler med fra 1 til 18 karbonatomer som eventuelt er substituert med ett eller flere halogenatomer er
- 25 valgt fra metyl-, etyl-, propyl-, isopropyl-, butyl-, tert-butyl-, pentyl-, heksyl- eller 2-etylheksyl-, oktyl-, nonyl-, decyl-, dodecyl-, dodekanyl-, tetradekanyl- eller 3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-tridekafluoroktylradikaler.
- 30 5. Forbindelser som angitt i ett av de foregående krav, karakterisert ved at de rettkjedede eller forgrenede alkenylradikaler med fra 1 til 18 karbonatomer er valgt fra allyl-, butenyl-, heksenyl-, oktenyl-, decenyl-, dodecenyl- eller tetradecenylradikaler.

6. Forbindelser som angitt i ett av de foregående krav, k a r a k t e r i s e r t v e d at de rettkjedede eller forgrenede alkynylradikaler med fra 1 til 18 karbonatomer er valgt fra propynyl-, butyn-2-yl-, pentyn-2-yl-, heksyn-2-yl-,
5 oktyn-2-yn-, decyn-2-yl- eller 2-dodecyn-2-ylradikaler.

7. Forbindelser som angitt i ett av de foregående krav, k a r a k t e r i s e r t v e d at monohydroksyalkylradikalene som har fra 1 til 6 karbonatomer er valgt fra
10 2-hydroksyetyl-, 2-hydroksypropyl- eller 3-hydroksypropylradikaler.

8. Forbindelser som angitt i ett av de foregående krav, k a r a k t e r i s e r t v e d at polyhydroksyalkylradikalene som har fra 2 til 6 karbonatomer er valgt fra
15 2,3-dihydroksypropyl-, 2,3,4-trihydroksybutyl- eller 2,3,4,5-tetrahydroksypentylradikaler eller en pentaerytritolrest.

20 9. Forbindelser som angitt i ett av de foregående krav, k a r a k t e r i s e r t v e d at arylradikalene tilsvarende et fenylradikal, eventuelt substituert med minst ett halogen, lavere alkyl, hydroksyl, alkoksy, nitrofunksjon, polyeterradikal eller aminofunksjon som eventuelt er beskyttet med en acetylgruppe eller som eventuelt er substituert med minst ett lavere alkyl.
25

10. Forbindelser som angitt i ett av de foregående krav, k a r a k t e r i s e r t v e d at aralkylradikalene er
30 valgt fra et benzyl- eller fenetylradikal som eventuelt er substituert med minst ett halogen, lavere alkyl, hydroksyl, alkoksy, nitrofunksjon, polyeterradikal eller aminofunksjon som eventuelt er beskyttet med en acetylgruppe eller som eventuelt er substituert med minst ett lavere alkyl.

11. Forbindelser som angitt i ett av de foregående krav,
k a r a k t e r i s e r t v e d at de cykloalifatiske
radikaler som har fra 3 til 6 karbonatomer er valgt fra et
cyklopropylradikal, et cyklopentylradikal eller et cyklo-
5 heksylradikal.

12. Forbindelser som angitt i ett av de foregående krav,
k a r a k t e r i s e r t v e d at aminosyrerestene er
valgt fra gruppen bestående av rester som er avledet fra
10 lysin, glycin eller asparaginsyre.

13. Forbindelser som angitt i ett av de foregående krav,
k a r a k t e r i s e r t v e d at aminosukkerrestene er
valgt fra gruppen bestående av rester som er avledet fra
15 glukosamin, galaktosamin, mannosamin eller meglumin.

14. Forbindelser som angitt i ett av de foregående krav,
k a r a k t e r i s e r t v e d at de heterocykliske
radikaler valgt fra gruppen bestående av piperidino-, morfo-
20 lino-, pyrrolidino- eller piperazinoradikaler som eventuelt
er substituert ved 4-stillingen med et C₁-C₆ alkylradikal
eller med et mono- eller polyhydroksyalkyl.

15. Forbindelser som angitt i krav 1,
25 k a r a k t e r i s e r t v e d at de er tatt, alene
eller i form av blandinger, fra gruppen bestående av:
- metyl-3,8-ditia-11,11,12,12,13,13,14,14,15,15,16,16,16-tri-
dekafluor-5-heksadecynoat,
- 3,8-ditia-11,11,12,12,13,13,14,14,15,15,16,16,16-tri-
30 dekafluor-5-heksadecynsyre,
- metyl-3,8-ditia-5-dokosynoat,
- 3,8-ditia-5-dokosynsyre,
- metyl-3,8-ditia-5-heksadecynoat,
- 3,8-ditia-5-heksadecynsyre,
35 - 3-tia-5-heksadecynsyre,
- metyl-3,8-ditia-5-heptadecynoat,
- 3,8-ditia-5-heptadecynsyre,
- 3-tia-5,8-heptadekadiynsyre,
- 3-tia-5,8-oktadekadiynsyre,

- 3-tia-5,8-pentadekadiynsyre,
- 3-tia-5,8,11-oktadekatriynsyre,
- 3-tia-5-oktadekaynsyre,
- 3-tia-5,8,11-heptadekatriynsyre,
- 5 - 3-tia-5-heptadekaynsyre,
- 3-tia-5,8,11-heksadekatriynsyre,
- 3-tia-5,8-heksadekadiynsyre,
- 3-tia-5,8,11-pentadekatriynsyre,
- 3-tia-5-pentadekaynsyre,
- 10 - 3-tia-5-tetradekaynsyre,
- 3-tia-5,8,11-heptadekatriynsyre.

16. Forbindelser som angitt i krav 1,
 k a r a k t e r i s e r t v e d at de utviser minst en,
 15 og foretrukket alle, av de følgende egenskaper:

- R2 er et -CO-R4 radikal,
- R4 er et hydroksylradikal,
- Y er valgt fra
 - radikalet (c) og R1 er et alkylradikal som har fra 4 til
 - 20 10 karbonatomer,
 - eller radikalet (a) hvor t er lik 0 og R1 er et alkyl-
 - radikal som har fra 4 til 12 karbonatomer,
 - eller radikalet (b) og R1 er et alkylradikal substituert
 - med ett eller flere fluoratomer som har fra 4 til 12
 - 25 karbonatomer.

17. Kosmetisk preparat,
 k a r a k t e r i s e r t v e d at det i en kosmetisk
 akseptabel bærer omfatter minst en av forbindelsene som
 30 definert i ett eller flere av kravene 1 til 16.

18. Preparat som angitt i krav 17,
 k a r a k t e r i s e r t v e d at konsentrasjonen av
 forbindelsen eller forbindelsene som angitt i ett eller flere
 35 av kravene 1 til 16 er mellom 0,0001 og 3 vekt% i forhold til
 hele preparatet.

19. Anvendelse av et kosmetisk preparat som definert i krav 17 eller 18 for kropps- og hårpleie og mer spesielt for å regulere metabolismen til kutanlipider, for behandling av hudtyper som er utsatt for akner, for å bekjempe den fett-
 5 aktive fremtreden til huden eller håret, eller ved behandling av fysiologisk tørre hudtyper.

20. Anvendelse av et kosmetisk preparat som definert i krav 17 eller 18 for å forbedre hudbarrierefunksjonen eller fremme
 10 differensiering og inhibere epidermal proliferasjon.

21. Forbindelser som angitt i ett eller flere av kravene 1 til 16 som et medikament.

15 22. Anvendelse av en forbindelse som angitt i ett eller flere av kravene 1 eller 16 for fremstilling av et medikament som er ment for behandling av dermatologiske lidelser knyttet til en abnormitet i differensieringen av epidermceller og spesielt psoriasis, eksem, lichen planus, hudskader forbundet
 20 med lupus, dermatitter slik som atopiske, seborroiske eller solare dermatitter, keratoser slik som seborroisk, senil, aktinisk, fotoindusert eller follikulær keratose, akne vulgaris, keloider, nevi, vorter, ichtyoser og hudkreft, eller inflammatoriske tilstander som ikke utviser noen
 25 keratiniseringsforstyrrelser, slik som artritt.

23. Farmasøytisk preparat,
 k a r a k t e r i s e r t v e d at ved at det i en farmasøytisk akseptabel bærer omfatter minst en av for-
 30 bindelsene som definert ovenfor i ett eller flere av kravene 1 til 16.

24. Preparat som angitt i krav 23,
 k a r a k t e r i s e r t v e d at konsentrasjonen av
 35 forbindelsen eller forbindelsene som angitt i ett av kravene 1 til 16 er mellom 0,001 og 10 vekt% i forhold til hele preparatet.